

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-126043

(43)Date of publication of application : 08.05.2002

(51)Int.Cl.

A61J 3/00

A61J 3/07

A61K 9/19

A61K 9/52

A61K 38/00

A61K 47/34

(21)Application number : 2001-215157

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.07.2001

(72)Inventor : NONOMURA MUNEKO
MUKAI KEI

(30)Priority

Priority number : 2000215778 Priority date : 17.07.2000 Priority country : JP
2000215782 17.07.2000 JP

(54) MANUFACTURING METHOD FOR FREEZE-DRIED PRODUCT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prevent the collapse and scattering of a freeze-drying cake during the execution of tray freeze-drying by an ice lining method and shorten time required for the sublimation of frozen water content.

SOLUTION: In a manufacturing method for a freeze-dried product, the frozen layer of an aqueous liquid containing a product to be dried is formed in a freeze-drying container whose inner surface is partially or wholly covered with an ice layer for the purpose of freeze-drying the product to be dried. The manufacturing method is characterized as follows: the frozen layer is formed in such a manner that the ice layer is partially exposed on the surface of the frozen layer of the aqueous liquid containing the product to be dried; or the temperature of the freeze-drying container is controlled so as to be taken as 0°C or above at the early stages of the sublimation of the frozen water content and lowered to 0°C or below from the midway stages of the sublimation.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-126043

(P2002-126043A)

(43)公開日 平成14年 5 月 8 日 (2002. 5. 8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 J 3/00	3 0 1	A 6 1 J 3/00	3 0 1 4 C 0 7 6
3/07		3/07	M 4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/19		A 6 1 K 9/19	
9/52		9/52	
38/00		47/34	
審査請求 未請求 請求項の数34 O L (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001-215157(P2001-215157)

(22)出願日 平成13年 7 月16日 (2001. 7. 16)

(31)優先権主張番号 特願2000-215778(P2000-215778)

(32)優先日 平成12年 7 月17日 (2000. 7. 17)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(31)優先権主張番号 特願2000-215782(P2000-215782)

(32)優先日 平成12年 7 月17日 (2000. 7. 17)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

(72)発明者 野々村 宗夫

大阪府豊中市春日町 5 丁目10番13-103号

(72)発明者 向井 圭

大阪府交野市私市 2 丁目16番 4 号

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外 2 名)

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA64 AA67 CC30 EE24H

FF21 FF32 GG06

4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA17

DB09 DB71 MA44 NA20 ZC032

(54)【発明の名称】 凍結乾燥物の製造法

(57)【要約】

【課題】 アイスライニング 法によるトレー凍結乾燥を実施する時の、凍結乾燥ケーキの崩れ、飛散を防止し、かつ氷結水分の昇華に要する時間を短縮する。

【解決手段】 内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器中で被乾燥物含有水性液の凍結層を形成し、被乾燥物を凍結乾燥する凍結乾燥物の製造法であって、氷層が部分的に被乾燥物含有水性液の凍結層表面に露出するように凍結層を形成させること、または氷結水分の昇華初期に凍結乾燥用容器の温度を 0℃以上にし、昇華途中から 0℃以下に下げる温度制御を行うことを特徴とする凍結乾燥物の製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器中で被乾燥物含有水性液の凍結層を形成し、被乾燥物を凍結乾燥する凍結乾燥物の製造法であって、氷層が部分的に被乾燥物含有水性液の凍結層表面に露出するように凍結層を形成させることを特徴とする凍結乾燥物の製造法。

【請求項2】 氷層上に、凍結層を不連続に形成して氷層を露出させる請求項1記載の製造法。

【請求項3】 凍結層に、氷層と凍結層表面を繋ぐ開口が生ずるように凍結層を形成させ、氷層を露出させる請求項1記載の製造法。

【請求項4】 凍結乾燥用容器の内部底面に中空突起物を設け、突起物周囲の氷層が露出するように凍結層に開口を形成させる請求項3記載の製造法。

【請求項5】 氷層を部分的に凍結層表面に突出させ、氷層を露出させる請求項1記載の製造法。

【請求項6】 凍結乾燥用容器の内部底面に突起物を設け、氷層を部分的に凍結層表面に突出するように形成させる請求項5記載の製造法。

【請求項7】 内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器中で被乾燥物含有水性液の凍結層を形成し、被乾燥物を凍結乾燥する凍結乾燥物の製造法であって、氷結水分の昇華初期に凍結乾燥用容器の温度を0℃以上にし、昇華途中から0℃以下に下げる温度制御を行うことを特徴とする凍結乾燥物の製造法。

【請求項8】 昇華面が氷層と被乾燥物含有水性液凍結層の界面付近に達したところで0℃以下に温度を下げる温度制御を行う請求項7記載の製造法。

【請求項9】 氷結水分昇華初期温度を5～40℃とし、この温度を5～10時間保持した後、0℃以下に下げる温度制御を行う請求項7記載の製造法。

【請求項10】 撥水性基材で内面の一部または全部が被覆され、かつその内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器を使用する請求項1または7記載の製造法。

【請求項11】 内面が底面のみである請求項1または7記載の製造法。

【請求項12】 凍結乾燥用容器がトレーである請求項1または7記載の製造法。

【請求項13】 氷層の厚さが約0.01mm～約30mmである請求項1または7記載の製造法。

【請求項14】 被乾燥物含有水性液が、水溶液である請求項1～13いずれか1項記載の製造法。

【請求項15】 水溶液が医薬活性成分含有水溶液である請求項14記載の製造法。

【請求項16】 被乾燥物含有水性液が、懸濁液である請求項1～13いずれか1項記載の製造法。

【請求項17】 懸濁液が、徐放性製剤懸濁液である請求項16記載の製造法。

【請求項18】 徐放性製剤がマイクロスフェアである請求項17記載の製造法。

【請求項19】 医薬活性成分の固形無菌濾過物を製造する請求項1または7記載の製造法。

【請求項20】 徐放性製剤を製造する請求項1または7記載の製造法。

【請求項21】 氷層の厚さが容器の深さの約1/1000～約4/5である請求項1または7記載の製造法。

【請求項22】 凍結層の厚さが容器の深さの1/1000～約4/5である請求項1または7記載の製造法。

【請求項23】 容器の大きさが横約5mm～約7,000mm、縦約5mm～約7,000mm、深さ約1mm～100mmであり、氷層が約0.01mm～約30mmである請求項1または7記載の製造法。

【請求項24】 徐放性製剤が生理活性ペプチドを含有する徐放性製剤である請求項17記載の製造法。

【請求項25】 徐放性製剤が生理活性ペプチドおよび生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤である請求項17記載の製造法。

【請求項26】 生理活性ペプチドがLH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴニストである請求項24または25記載の製造法。

【請求項27】 生理活性ペプチドが5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅（リュープロレリン）またはその塩である請求項24または25記載の製造法。

【請求項28】 生理活性ペプチドが5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅（リュープロレリン）の酢酸塩である請求項24または25記載の製造法。

【請求項29】 生体内分解性ポリマーがα-ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項25記載の製造法。

【請求項30】 α-ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項29記載の製造法。

【請求項31】 乳酸とグリコール酸との組成比が約100/0～約40/60（モル%）である請求項30記載の製造法。

【請求項32】 重合体の重量平均分子量が約3,000～約100,000である請求項30記載の製造法。

【請求項33】 生体内分解性ポリマーがポリ乳酸である請求項25記載の製造法。

【請求項34】 ポリ乳酸の重量平均分子量が約10,000～約60,000である請求項33記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、凍結乾燥物の製造法、さらに詳しくは、乾燥すべき物質を含有する水溶液や懸濁液、特に、マイクロカプセル（マイクロスフェ

ア)などの徐放性製剤用の無菌濾過に供した医薬活性成分を含有する水溶液や、それを用いて製造した徐放性製剤を含有する懸濁液を、氷層で被覆した凍結乾燥容器中で凍結乾燥するに際し、凍結乾燥に要する時間の短縮を可能にする凍結乾燥物の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】マイクイロカプセル末（以下、MC末と略記する場合がある）は、水中乾燥法などによりマイクイロカプセルを製造した後、MCを分離・濃縮・回収後、懸濁液として得られるMC懸濁液を凍結乾燥法により脱水乾燥して製造する。この時、必要により、マンニトールなどを上記の懸濁液に添加・溶解する。通常、この凍結乾燥は、トレーのような凍結乾燥用容器にMC懸濁液を分注して行われる。しかし、従来は、凍結乾燥終了後、MC末を人手により無菌的にスクレーパーを使用してトレーからはく離・回収する必要があるため、回収に比較的時間が必要であり、環境に暴露させる時間が長くなり無菌保証の観点から常に微生物などの混入の危険性があることや、MCが水分コントロールの必要な製剤であるため、環境暴露時間が長いことは、理化学的な安定性の観点からも危険性がある等の様々な欠点があった。本出願人は、トレーに予め氷層を形成させておき、その上にMC懸濁液の凍結層を形成して凍結乾燥することにより、これらの欠点が解消できることを見出し、既に特許出願した（特開平11-279054号）。この方法（以下、アイスライニング法またはアイスライニング乾燥凍結法という）によれば、MC末の回収が非常に効率よく行えるが、MC懸濁液の凍結層と氷層の二層構造のため、急激に温度を上げて氷結水分の昇華を行うと、凍結乾燥ケーキの崩れ、飛散が起るため、減圧下、トレーの温度を0℃以下にしてトレー内の氷結水分の昇華を完了させる必要があり、氷結水分の昇華に長時間を要する。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】そこで、固形徐放性製剤の凍結乾燥ケーキを、崩れ、飛散なく高収率に回収することができ、かつ氷結水分の昇華時間を短縮するアイスライニング法の開発が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、氷層とMC懸濁液の凍結層表面を繋ぐ通気口をMC懸濁液凍結層中に設けることにより、氷結水分の昇華中の凍結乾燥用容器温度を0℃以上にしても、凍結乾燥ケーキの崩れ、飛散を防止し、より高収量で一定品質のMC末を回収できることを見出した。また、氷結水分の昇華中の凍結乾燥用容器温度を0℃以上にすることにより、氷結水分の昇華に要する時間が短縮できることも見出した。さらに、氷結水分昇華初期の昇華面が徐放性製剤懸濁液凍結層内にある間は、凍結乾燥用容器温度を0℃以上にして給熱速度

を高め、昇華面が氷層と徐放性製剤懸濁液凍結層の界面付近になったところで、凍結乾燥用容器温度を0℃以下に下げることにより、凍結乾燥ケーキの崩れ、飛散を防止し、かつ氷結水分の昇華に要する時間が短縮できることを見いだした。さらにまた、この方法が、MCや徐放性製剤懸濁液に限らず、各種の懸濁液や、MC末製造に使用する、無菌濾過に供した医薬活性成分（主薬）の水溶液をはじめ、各種の被乾燥物を含有する水溶液にも好適に適用できることを見いだした。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

【0005】（1）内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器中で被乾燥物含有水性液の凍結層を形成し、被乾燥物を凍結乾燥する凍結乾燥物の製造法であって、氷層が部分的に被乾燥物含有水性液の凍結層表面に露出するように凍結層を形成させることを特徴とする凍結乾燥物の製造法（以下、この製造法を本発明の第1の態様と称する場合がある）、（2）氷層上に、凍結層を不連続に形成して氷層を露出させる上記（1）記載の製造法、（3）凍結層に、氷層と凍結層表面を繋ぐ開口が生ずるように凍結層を形成させ、氷層を露出させる上記（1）記載の製造法、（4）凍結乾燥用容器の内部底面に中空突起物を設け、突起物周囲の氷層が露出するように凍結層に開口を形成させる上記（3）記載の製造法、（5）氷層を部分的に凍結層表面に突出させ、氷層を露出させる上記（1）記載の製造法、（6）凍結乾燥用容器の内部底面に突起物を設け、氷層を部分的に凍結層表面に突出するように形成させる上記（5）記載の製造法、（7）内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器中で被乾燥物含有水性液の凍結層を形成し、被乾燥物を凍結乾燥する凍結乾燥物の製造法であって、氷結水分の昇華初期に凍結乾燥用容器の温度を0℃以上にし、昇華途中から0℃以下に下げる温度制御を行うことを特徴とする凍結乾燥物の製造法（以下この製造法を本発明の第2の態様と称する場合がある）、

（8）昇華面が氷層と被乾燥物含有水性液凍結層の界面付近に達したところで0℃以下に温度を下げる温度制御を行う上記（7）記載の製造法、（9）氷結水分昇華初期温度を5～40℃とし、この温度を5～10時間保持した後、0℃以下に下げる温度制御を行う上記（7）記載の製造法、（10）撥水性基材で内面の一部または全部が被覆され、かつその内面の一部または全部が氷層で被覆された凍結乾燥用容器を使用する上記（1）または（7）記載の製造法、（11）内面が底面のみである上記（1）または（7）記載の製造法、（12）凍結乾燥用容器がトレーである上記（1）または（7）記載の製造法、（13）氷層の厚さが約0.01mm～約30mmである上記（1）または（7）記載の製造法、（14）被乾燥物含有水性液が、水溶液である上記（1）～（13）いずれか1項記載の製造法、（15）水溶液が

医薬活性成分含有水溶液である上記(14)記載の製造法、(16)被乾燥物含有水性液が、懸濁液である上記(1)～(13)いずれか1項記載の製造法、(17)懸濁液が、徐放性製剤懸濁液である上記(16)記載の製造法、(18)徐放性製剤がマイクロスフェアである上記(17)記載の製造法、(19)医薬活性成分の固形無菌濾過物を製造する上記(1)または(7)記載の製造法、(20)徐放性製剤を製造する上記(1)または(7)記載の製造法などを提供する。

【0006】また、本発明は、(21)氷層の厚さが容器の深さの約1/1000～約4/5である上記(1)または(7)記載の製造法、(22)凍結層の厚さが容器の深さの1/1000～約4/5である上記(1)または(7)記載の製造法、(23)容器の大きさが横約5mm～約7,000mm、縦約5mm～約7,000mm、深さ約1mm～100mmであり、氷層が約0.01mm～約30mmである上記(1)または(7)記載の製造法、(24)徐放性製剤が生理活性ペプチドを含有する徐放性製剤である上記(17)記載の製造法、(25)徐放性製剤が生理活性ペプチドおよび生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤である上記(17)記載の製造法、(26)生理活性ペプチドがLH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴニストである上記(24)または(25)記載の製造法、(27)生理活性ペプチドが5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅(リュープロレリン)またはその塩である上記(24)または(25)記載の製造法、(28)生理活性ペプチドが5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅(リュープロレリン)の酢酸塩である上記(24)または(25)記載の製造法、(29)生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である上記(25)記載の製造法、(30) α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である上記(29)記載の製造法、(31)乳酸とグリコール酸との組成比が約100/0～約40/60(モル%)である上記(30)記載の製造法、(32)重合体の重量平均分子量が約3,000～約100,000である上記(30)記載の製造法、(33)生体内分解性ポリマーがポリ乳酸である上記(25)記載の製造法、および(34)ポリ乳酸の重量平均分子量が約10,000～約60,000である上記(33)記載の製造法も提供する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明は、凍結乾燥すべき物質、すなわち、被乾燥物を含有する水溶液ないしは懸濁液(分散液、可溶化液も包含する)の状態の被乾燥物含有水性液に対して適用され、とりわけ、徐放性製剤の製造に用いる、無菌濾過に供した医薬活性成分(主薬)の水溶液や、それを用いて水中乾燥法等で製造したMCの懸

濁液に好適に適用される。以下、徐放性製剤の製造を例として本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではなく、この例に準じて他の水溶液や懸濁液の凍結乾燥を行うことができる。対象とする徐放性製剤としては、例えば、マイクロスフェアなどが挙げられる。本明細書においては、マイクロスフェアには、マイクロカプセル、マイクロパーティクルなども包含する。具体的には、特開昭60-100516号公報、特開昭62-201816号公報、特開平02-124814号公報、特開平04-321622号公報、特開平05-112468号公報、特開平05-194200号公報、特開平06-293636号公報、特開平06-145046号公報、特開平06-192068号公報、特開平08-169818号公報、特開平09-132524号公報、特開平09-221417号公報、特開平09-221418号公報などに記載されているマイクロスフェアまたはマイクロカプセルなどが用いられる。

【0008】上記の徐放性製剤に含まれる医薬活性成分としては、生理活性ペプチドが好ましく、例えば、分子量が約300～約40,000、好ましくは分子量約400～約30,000、さらに好ましくは分子量が約500～約20,000の生理活性ペプチドなどが用いられる。このような生理活性ペプチドとしては、例えば、pKa4.0以上の弱酸(例、炭酸、重炭酸、ホウ酸、炭素数が1～3の低級アルカンモノカルボン酸等)と塩を形成しうる塩基性基を有していることが好ましい。また、塩基性基以外に遊離の、あるいは塩を形成した酸性基を有するものであってよい。該生理活性ペプチドの活性として代表的なものとしては、ホルモン作用が挙げられる。また、該生理活性ペプチドは天然物、合成物、半合成物、遺伝子工学の産物のいずれでもよいし、さらにこれらの類縁体および/または誘導体でもよい。これらの生理活性ペプチドの作用機作は、作動性あるいは拮抗性のいずれでもよい。該生理活性ペプチドとしては、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RHまたはゴナドトロピン放出ホルモン、Gn-RHと称されることもある。)、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(例、サンドスタチン; USP4,087,390, 4,093,574, 4,100,117および4,253,998)、成長ホルモン(GH; 特開平7-101877号、特開平10-265404号)、成長ホルモン放出ホルモン(GH-RH)、プロラクチン、エリスロポイエチン(EPO)、副腎皮質ホルモン(ACTH)、ACTH誘導体(例、エビラチド)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン((pyr)Glu-His-ProNH₂; TRH)、その塩および誘導体(特開昭50-121273号公報、特開昭52-116465号公報)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、バソプレシン、バソプレシン誘導体(例、デスモプレシン)、オキシトシン、カル

シトニン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレスistolキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体(例、USP4,277,394、EP-31567)、エンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン(例、インターフェロン- α 、 β 、 γ)、インターロイキン(例、インターロイキン1~12各種)、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモチムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(USP 4,229,438)、腫瘍壊死因子(TNF)、コロニー誘導因子(例、CSF、GCSF、GMCSF、MCSF)、モチリン、デノルフィン、ボンベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、心房性ナトリウム排泄増加因子、神経成長因子(NGF)、細胞増殖因子(例、EGF、TGF- β 、PDGF、酸性FGF、塩基性FGF)、神経栄養因子(例、NT-3、NT-4、CNTF、GDNF、BDNF)、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類およびその類縁体(誘導体)(EP-436189、EP-457195、EP-496452、特開平3-94692号公報、特開平3-130299号公報)、インスリンレセプター、インスリン様成長因子(IGF)-1レセプター、IGF-2レセプター、トランスフェリンレセプター、エピダーマル成長因子、ローデンシティリポ蛋白質(LDL)レセプター、マクロファージスカベンジャーレセプター、GLUT-4トランスポーター、成長ホルモンレセプター、レプチンレセプターの内在化を阻害する活性を有するMHC-I (major histocompatibility class I antigen complex) の α 1ドメイン由来のペプチド(プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンスズ・オブ・ユーエスエー(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America)、第91巻、9086-9090頁(1994年)；同第94巻、11692-11697頁(1997年))およびその類縁体(誘導体)、さらにはこれらのフラグメントまたはフラグメントの誘導体などが挙げられる。

【0009】生理活性ペプチドが塩である場合、薬理的に享受しうる塩などが挙げられる。例えば、該生理活性ペプチドが分子内にアミノ基等の塩基性基を有する場合、該塩基性基と無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等)、有機酸(例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等)等との塩などが挙げられる。また、生理活性ペプチドが分子内にカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など)や有機塩基(例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等)等との塩など挙げられる。また、生理活性ペプチドは金属錯体化合物(例、銅錯体、亜鉛錯体

等)を形成していてもよい。用いられる生理活性ペプチドの好ましい具体例としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌等のLH-RHあるいはこれにより誘導されるホルモンに依存性の疾患および避妊に対して有効なLH-RH類縁体およびその塩、成長ホルモンおよびこれにより誘導されるホルモン依存性の疾患や消化性潰瘍等の消化器系の疾患等に対して有効なソマトスタチン誘導体およびその塩などが挙げられる。上記LH-RH類縁体またはその塩の具体例は、例えば、トリートメント

10

20

30

40

50

【0010】LH-RH拮抗作用を有する生理活性ペプチド(LH-RHアンタゴニスト)の具体例としては、例えば、一般式[Ia]

X-D2Nal-D4C1Phe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH₂

〔式中、XはN(4H₂-furoyl)GlyまたはNAcを、AはNMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeAph(Atz)から選ばれる残基を、BはDLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、DLys(AzaglyFur)、DhArg(Et₂)、DAph(Atz)、DhCiから選ばれる残基を、CはLys(Nisp)、Arg、hArg(Et₂)をそれぞれ示す〕で表される生理活性ペプチドまたはその塩が挙げられる。LH-RH拮抗作用を有する生理活性ペプチド(LH-RHアンタゴニスト)としてより具体的には、NAcD2Nal-D4C1Phe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂、N(4H₂-furoyl)Gly-D2Nal-D4C1Phe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂、セトロレリクス、ガニレリクス、アンタレリクス、デチレリクス、アザリン、アンタイド、ラモレリクスおよびアバレリクスなどが挙げられる。これらのペプチドは、上記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。LH-RH作用作用を有する生理活性ペプチド(LH-RHアンタゴニスト)の具体例としては、例えば、一般式[Ib]

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

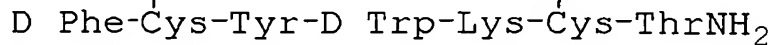
〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal、DHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す〕で表される生理活性ペプチドまたはその塩が挙げられる。なかでも、YがDLeuで、ZがNH-C₂H₅であるペプチドまたはその塩が好適である。これらのペプチドは、上記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれ

に準じる方法で製造することができる。

【0011】また、ソマトスタチン誘導体またはその塩の具体例としては、例えば、プロシーディングス オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.) USA, 93巻, 12513-12518 頁 (1996 *

* 年) あるいは該文献中に引用された文献中などに記載されている。さらにソマトスタチン類縁体のうちの腫瘍に選択的に有効なソマトスタチン誘導体の具体例を挙げれば、例えば、

【化1】



など米国特許5,480,870号公報あるいはEP 0505680号公報記載の生理活性ペプチドおよびその塩が挙げられる。また、サンドスタチン (USP4087390, 4093574, 4100117, 4253998) など好適である。上記の生理活性ペプチドの中でも、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ (リユーブレリン) またはその塩 (特に、酢酸塩) が好適である。*

※ 上記の徐放性製剤に含まれる薬物として、非ペプチド性の薬物などが用いられてもよく、該薬物として具体的には、例えば、特許第2946298号、特開平3-232880号、特開平4-364179号に記載の化合物などが挙げられる。

【0012】本明細書中で使用される略号としては、

略号	名称
N(4H ₂ -furoyl) Gly	: N-テトラヒドロフロイルグリシン残基
N Ac	: N-アセチル基
D 2 Nal	: D-3-(2-ナフチル) アラニン残基
D 4 Cl Phe	: D-3-(4-クロロフェニル) アラニン残基
D 3 Pal	: D-3-(3-ピリジル) アラニン残基
N Me Tyr	: N-メチルチロシン残基
Aph (Atz)	: N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)] フェニルアラニン残基
N Me Aph (Atz)	: N-メチル-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)] フェニルアラニン残基
D Lys (Nic)	: D-(ε-N-ニコチノイル) リシン残基
D Cit	: D-シトルリン残基
D Lys (AzaglyNic)	: D-(アザグリシルニコチノイル) リシン残基
D Lys (AzaglyFur)	: D-(アザグリシルフラニル) リシン残基
Dh Arg (Et ₂)	: D-(N,N'-ジエチル) ホモアルギニン残基
D Aph (Atz)	: D-N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)] フェニルアラニン残基
Dh Ci	: D-ホモシトルリン残基
Lys (Nisp)	: (ε-N-イソプロピル) リシン残基
h Arg (Et ₂)	: (N,N'-ジエチル) ホモアルギニン残基
D Ser (t Bu)	: D-(O-t-ブチル) セリン残基
D His (ImBzl)	: D-(π-ベンジル) ヒスチジン残基

その他アミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUBコミッション・オブ・バイオケミカル・ノーメンクレチャー (Commission on Biochemical Nomenclature) (ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (European Journal of Biochemistry) 第138巻, 9~37頁 (1984年)) による略号あるいは該当分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関して光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

【0013】上記の徐放性製剤に用いられる徐放性基剤としては、生体内分解性ポリマーなどが好ましく、その

具体例としては、例えば、α-ヒドロキシカルボン酸類 (例、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸等)、ヒドロキシジカルボン酸類 (例、リンゴ酸)、ヒドロキシトリカルボン酸 (例、クエン酸) 等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、あるいはこれらの混合物、ポリ-α-シアノアクリル酸エステル、ポリアミノ酸 (例、ポリ-γ-ベンジル-L-グルタミン酸等)、無水マレイン酸系共重合体 (例、スチレン-マレイン酸共重合体等) 等が挙げられる。ポリマーにおける重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記α-ヒドロキシカ

ルボン酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-体、L-体およびDL-体のいずれも用いることができる。これらの中でも乳酸-グリコール酸重合体、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体である。

【0014】生体内分解性ポリマーは、好ましくは

(A) グリコール酸と一般式

【化2】



(式中、Rは炭素数2から8のアルキル基を表す)で示されるヒドロキシカルボン酸との共重合体および(B)ポリ乳酸を混合した生体内分解性ポリマーまたは乳酸とグリコール酸との共重合体である。

【0015】一般式【II】中、Rで示される炭素数2から8の直鎖もしくは分枝状のアルキル基としては、例えば、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。好ましくは、炭素数2から5の直鎖もしくは分枝状のアルキル基が用いられる。具体例としては、例えば、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどが挙げられる。特に好ましくは、Rはエチルである。一般式【II】で示されるヒドロキシカルボン酸としては、例えば、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸などが挙げられる。このうち特に、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸が好ましい。一般式【II】で示されるヒドロキシカルボン酸は、特に好ましくは2-ヒドロキシ酪酸である。これらのヒドロキシカルボン酸はD-体、L-体およびDL-体の何れでもよいが、D-体/L-体(モル%)が約75/25~約25/75の範囲のものが好ましい。さらに好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約60/40~約40/60の範囲のヒドロキシカルボン酸である。特に好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約55/45~約45/55の範囲のヒドロキシカルボン酸である。

【0016】グリコール酸と一般式【II】で示されるヒドロキシカルボン酸との共重合体(以下、グリコール酸共重合体と略称する)において、共重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトの何れでもよい。好ましくは、ランダム共重合体である。

一般式【II】で示されるヒドロキシカルボン酸は、1種または2種以上適宜の割合で用いてもよい。上記(A)

のグリコール酸共重合体におけるグリコール酸と一般式【II】で示されるヒドロキシカルボン酸との組成比は、グリコール酸が約10~約75モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合が好ましい。さらに好ましくは、グリコール酸が約20~約75モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合である。特に好ましくは、グリコール酸が約40~約70モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合である。これらグリコール酸共重合体は、重量平均分子量が約2,000から約100,000のものが用いられる。好ましくは、重量平均分子量が約3,000から約80,000の共重合体である。さらに好ましくは、重量平均分子量が約5,000から約50,000の共重合体である。また、これらのグリコール酸共重合体の分散度(重量平均分子量/数平均分子量)は約1.2から約4.0が好ましい。特に好ましくは、分散度が約1.5から約3.5の共重合体である。上記(A)のグリコール酸共重合体は、公知の製造法、例えば、特開昭61-28521号公報に記載の方法に従って合成できる。

【0017】ポリ乳酸としては、L-体、D-体およびこれらの混合物の何れでもよいが、D-体/L-体(モル%)が約75/25~約20/80の範囲のものが好ましい。さらに好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約60/40~約25/75の範囲のポリ乳酸である。特に好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約55/45~約25/75の範囲のポリ乳酸である。該ポリ乳酸は、重量平均分子量が約1,500から約100,000の範囲のものが好ましい。さらに好ましくは、重量平均分子量が約2,000から約80,000の範囲のポリ乳酸である。特に好ましくは、重量平均分子量が約3,000から約50,000の範囲あるいは約10,000~60,000(さらに好ましくは、約15,000~約50,000)の範囲のポリ乳酸である。また、ポリ乳酸の分散度は約1.2から約4.0が好ましい。特に好ましくは、分散度が約1.5から約3.5の場合である。ポリ乳酸の合成法については、乳酸の二量体であるラクタイドを開環重合する方法と乳酸を脱水重縮合する方法が知られている。

【0018】上記製剤基剤におけるグリコール酸共重合体(A)とポリ乳酸(B)は、例えば(A)/(B)で表わされる混合比(重量%)が約10/90~約90/10の範囲で使用される。好ましくは、混合比(重量%)が約20/80~約80/20の範囲である。さらに好ましくは、約30/70~約70/30の範囲である。(A)、(B)のうち何れかの成分が多すぎると、(A)もしくは(B)成分を単独で使用した場合とほとんど同じ薬物放出パターンを有する製剤しか得られず、混合基剤による放出後期の直線的な放出パターンが期待できない。グリコール酸共重合体およびポリ乳酸の分解・消失速度は分子量あるいは組成によって大きく変化する

るが、一般的にはグリコール酸共重合体の分解・消失速度の方が速いため、混合するポリ乳酸の分子量を大きくする、あるいは(A)/(B)で表わされる混合比を小さくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、混合するポリ乳酸の分子量を小さくする、あるいは(A)/(B)で表わされる混合比を大きくすることによって放出期間を短くすることもできる。さらに、一般式〔II〕で示されるヒドロキシカルボン酸の種類や割合を変化させることにより、放出期間を調節することもできる。

【0019】生体内分解性ポリマーとしてポリ乳酸または乳酸-グリコール酸共重合体（以下、単に乳酸-グリコール酸重合体と称す。）を用いる場合、その乳酸/グリコール酸組成比（モル%）は100/0～40/60が好ましく、100/0～45/55がさらに好ましく、とりわけ100/0～50/50が好ましい。上記の乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量は3,000～100,000が好ましく、さらに5,000～80,000が特に好ましい。また、乳酸-グリコール酸重合体の分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は約1.2～約4.0が好ましく、さらに約1.5～約3.5が特に好ましい。乳酸-グリコール酸重合体の分解・消失速度は組成あるいは分子量によって大きく変化するが、一般的にはグリコール酸分率が低いほど分解・消失が遅いため、グリコール酸分率を低くするかあるいは分子量を大きくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、グリコール酸分率を高くするかあるいは分子量を小さくすることによって放出期間を短くすることもできる。長期間（例えば、1～6カ月、好ましくは1～4カ月）型徐放性製剤（固形）とするには、上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体が好ましい。上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が早い乳酸-グリコール酸重合体を選択すると初期バーストの抑制が困難であり、逆に上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が遅い乳酸-グリコール酸重合体を選択すると有効量の薬物が放出されない期間を生じやすい。

【0020】本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が120,000、52,000、22,000、9,200、5,050、2,950、1,050、580、162の9種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、GPCカラムKF804L×2（昭和電工製）、RIモニターL-3300（日立製作所製）を使用、移動相としてクロロホルムを用いる。また、生体内分解性ポリマーをアセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化

カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出する。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は分析あるいは解析条件（例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の選択、ベースラインの選択等）によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸-グリコール酸重合体の場合にほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.5～約2倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.7～約1.5倍の範囲内であることをいう。

【0021】乳酸-グリコール酸重合体は、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合（特開昭61-28521号）あるいはラクタイドとグリコライド等の環状体からの触媒を用いた開環重合（Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering PartA: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995年）で製造できる。開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有しない重合体であるが、該重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体（ジャーナル オブ コントロールド リリース（J. Controlled Release）, 41巻、249-257頁、1996年）を用いることもできる。上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体は公知の製造法（例えば無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照）で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法（例えば、WO94/15587号公報参照）で製造できる。また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸-グリコール酸重合体は、例えばベーリンガー エンゲルハイム（Boehringer Ingelheim KG）から市販されているものを用いてもよい。

【0022】被乾燥物含有水性液である無菌濾過に供した医薬成分の水溶液は、例えば、上記した医薬成分を、例えば、注射用水（例、蒸留法や超濾過法などにより製造される水など）、UF水、RO水、イオン交換水のような溶媒に溶解し、自体公知の方法で無菌濾過して調製できる。該水溶液は、用いる医薬活性成分によって異なるが、通常、約0.1～約1000mg/ml、好ましくは約1～約500mg/mlの濃度で調製する。また、徐放性製剤の懸濁液は、上記した徐放性製剤を下記の溶媒に添加して調製する。通常、MCの場合、約1mg～約3000mg/ml、好ましくは約5mg～約1000mg/mlの濃度で調製する。該懸濁液として

は更に凝集防止剤、例えば、水溶性糖類〔例、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）〕、アミノ糖（例、グリシン、アラニン等）、タンパク質（例、ゼラチン、フィブリン、コラーゲン等）、無機塩（例、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、炭酸カリウム等）などを添加したものであってもよい。凝集防止剤としては、特に、D-マンニトールなどのマンニトールが好適である。懸濁液に用いられる溶媒としては、例えば、注射用水（例、蒸留法や超濾過法などにより製造される水など）、UF水、RO水、イオン交換水、揮発性溶媒（例、エタノール、アセトンなど）、ポリエチレングリコール、植物油、鉱物油、またはそれらの混合溶媒などが挙げられ、特に、注射用水などが好適である。また、懸濁安定化剤として、界面活性剤、増粘剤、pH調整剤などを添加することができる。界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート類（例、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート20等）、プルロニック類（例、プルロニックF68（一般名ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール）等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（例、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等）などが用いられる。増粘剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース類、（例、CMC-K、CMC-Na等）、ポリビニルピロリドン（PVP）などが用いられる。pH調整剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、酢酸、乳酸、水酸化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが用いられる。

【0023】本発明の製造法に用いられる凍結乾燥用容器は、通常、MC等の徐放性製剤の凍結乾燥に用いられる容器であれば何れのものであってもよく、例えば、凍結乾燥用トレーなどが用いられる。また、該容器としては、金属（好ましくは、ステンレス（SUS316、304等））製、ガラス製、陶器製のものが用いられる。さらに本発明の製造法に用いられる凍結乾燥用容器としては、平板状のものも包含される。該凍結乾燥容器の大きさは、凍結乾燥の規模に応じて、適宜選択することができる。具体的には、例えば、①横が約5mm～約10,000mm、縦が約5mm～約10,000mm、深さが約0.1mm～約500mmのもの、好ましくは、②横が約5mm～約7,000mm、縦が約5mm～約7,000mm、深さが約1mm～約100mmのもの、より好ましくは、③横が約5mm～約500mm、縦が約5mm～約300mm、深さが約5mm～約100mmのものが用いられる。横、縦および深さの比率は特に限定されないが、通常、深さ1に対して横約1～約20、縦約1～約10、好ましくは、深さ1に対して横約1～約10、縦約1～約6である。容器の容量は、例えば、約10ml～約100,000ml、好ましくは、約100ml～約5,000ml、特に好まし

くは約3,000mlである。該凍結乾燥用容器は、凍結乾燥時の吸引のために、容器の一部に空洞が施されているが、通常は天板を有しない凍結乾燥用容器が用いられる。該凍結乾燥用容器は、撥水性基材で被覆されていてもよく、撥水性基材としては、例えば、フッ化エチレン樹脂（例、四フッ化エチレン樹脂、三フッ化エチレン樹脂、二フッ化エチレン樹脂）、フッ化ビニリデン樹脂、六フッ化プロピレン・四フッ化エチレン共重合体樹脂、変性フッ素樹脂、四フッ化エチレンとパーフロアルコキシエチレンの共重合体樹脂、四フッ化エチレンとエチレンの共重合体樹脂などが挙げられ、なかでも、フッ化エチレン樹脂（例、四フッ化エチレン樹脂、三フッ化エチレン樹脂、二フッ化エチレン樹脂）が好ましく、テフロン（商品名）が好適である。凍結乾燥用容器を撥水性基材で被覆（コート）する方法としては、自体公知あるいはそれに準じる方法が用いられるが、具体的には、メッキ法、蒸着法などが用いられる。本発明の製造法で得られる凍結乾燥物としては、無菌濾過した医薬活性成分の乾燥粉末、本発明で用いられる徐放性製剤懸濁液を凍結乾燥法に付して得られる徐放性製剤粉末であればいかなるものであってもよく、粉末状の（例えば、MC末など）の他、自体公知の方法に準じて種々の形状に成型された（例えば、ペレット状、ニードル状など）凍結乾燥物も含有する。

【0024】以下に、本発明の製造法を具体的に説明する。氷層を作製するための水としては、例えば、注射用水（例、蒸留水など）、イオン交換水などが用いられる。氷層で被覆する部分は凍結乾燥用容器の内面の一部または全部であるが、例えば、容器の内面のうち底面のみ、底面および側面の全部、底面の一部のみ、または底面および側面の一部のみであってもよい。また、容器の外面に氷層が形成されていてもよい。凍結乾燥用容器中における氷層の厚さは、使用する容器の大きさ、被乾燥物含有水性液の容量、凍結乾燥温度などに応じて、適宜選択することができるが、例えば、通常、容器の深さの約1/1000～約4/5、好ましくは約1/500～約1/5、より好ましくは約1/100～約1/10、特に好ましくは約1/10であって、約0.01mm以上が好適である。より具体的には、約0.01mm～約400mm、好ましくは約0.01mm～約200mm、より好ましくは約0.01mm～約30mm、さらに好ましくは約0.1mm～約30mm、特に好ましくは約0.1mm～約10mm、最も好ましくは約1mmである。氷層はトレーに水を注ぎ、通常約-80℃～約0℃、好ましくは約-50℃～約0℃で作製する。

【0025】凍結乾燥用容器中に氷層を形成させた後、被乾燥物含有水性溶液を容器中に分注させ、凍結させることにより被乾燥物含有水性液の凍結層を形成させる。被乾燥物含有水性液の容量は、使用する容器の大きさ、凍結乾燥温度などに応じて、適宜選択することができる

が、通常、被乾燥物含有水性液の凍結層の厚さが、容器の深さの約1/1000～約4/5、好ましくは約1/500～約1/5、より好ましくは約1/100～約1/10、特に好ましくは約1/10である。また、容器100mlに対して、被乾燥物含有水性液の容量を約0.1ml～約99.9ml、好ましくは約1ml～約90ml、さらに好ましくは約1ml～約40mlとすることもできる。さらに、氷層が容器の底から約1mmの場合、被乾燥物含有水性液の凍結層を約1～10倍、好ましくは約1～5倍とすることもできる。例えば、容器として、横が約5mm～約7,000mm、縦が約5mm～約7,000mm、深さが約1mm～100mmのものをを用いる場合、氷層の厚さは通常約0.01mm～約30mm、好ましくは約0.1mm～約30mm、より好ましくは約0.1mm～10mm、特に好ましくは約1mmの厚さとする。一方、被乾燥物含有水性液の凍結層は、例えば、底面の氷層から約1mm～約20mm、好ましくは約2mm～約10mm、好ましくは約4mmとする。被乾燥物含有水性液の凍結層は、予め約-10℃～約20℃、好ましくは約0℃～5℃に冷却しておいた被乾燥物含有水性液を氷層の上に分注した後、通常約-80℃～約0℃、好ましくは約-50℃～約0℃で作製する。

【0026】本発明の第1の態様に従って、氷層が部分的に被乾燥物含有水性液の凍結層表面に露出するように凍結層を形成させる方法自体は特に限定するものではなく、種々の方法を採用できる。例えば、氷層上に凍結層を不連続に形成することにより、氷層を被乾燥物含有水性液の凍結層表面に露出させることができる。これは、例えば、氷層上に適宜の大きさ、形状のゴム栓等を適宜の部位に適宜の個数配置し、被乾燥物含有水性液を分注し、凍結させた後に凍結層から抜き取り、凍結層に開口（通気口）を形成することにより行うことができる。また、同様に氷層上にパイプ等を配置し、ついで被乾燥物含有水性液を分注、凍結して通気口としてもよい。さらに、図5および図6に示すように、凍結乾燥用容器の内部底面に中空突起物等を設け、氷層と、被乾燥物含有水性液凍結層を形成させて、凍結層に、突起物周囲の氷層が露出した通気口を設けたり、氷層を被乾燥物含有水性液の凍結層表面に突出するように形成させてもよい。通気口や、氷層の突出の数や位置は特に限定するものではないが、通常、容器の面積（凍結層表面の面積）に対する氷層の総露出面積が約0.01%以上、好ましくは約0.2%以上、さらに好ましくは約0.5%以上となるようにする。このようにして、凍結乾燥容器中に氷層と被乾燥物含有水性液の凍結層の2層を作製する。

【0027】第1の態様において、凍結乾燥は自体公知の方法を用いて行うことができるが、好ましくは、例えば、被乾燥物含有水性液が溶液の場合、減圧下、凍結乾燥用容器の温度（棚温）が0℃以上（好ましくは、0℃

～60℃、より好ましくは、20℃～50℃、さらに好ましくは、40℃～50℃）、被乾燥物含有水性液が懸濁液の場合、減圧下、凍結乾燥用容器の温度（棚温）が0℃以上（好ましくは、0℃～60℃、より好ましくは、20℃～50℃、さらに好ましくは、35℃～45℃）で凍結乾燥容器内の氷結水分の昇華を完了させる。具体的には、水溶液の場合、減圧下、棚温を0℃以上（好ましくは、0℃～60℃、より好ましくは、20℃～50℃、さらに好ましくは、40℃～50℃）で、1～50時間（好ましくは1～30時間、さらに好ましくは5～15時間）、懸濁液の場合、減圧下、棚温を0℃以上（好ましくは、0℃～60℃、より好ましくは、20℃～50℃、さらに好ましくは、35℃～45℃）で、1～50時間（好ましくは1～30時間、さらに好ましくは5～15時間）保ち、凍結乾燥容器内の氷結水分の昇華を完了させる。

【0028】本発明の第2の態様においては、氷層上に被乾燥物含有水性液を分注して該水性液の凍結層を形成させた後、凍結乾燥する。凍結乾燥は、自体公知の凍結乾燥法が採用できるが、凍結乾燥に際して、氷結水分の昇華初期に凍結乾燥用容器の温度を0℃以上にし、昇華途中から0℃以下に下げる温度制御を行う。通常、昇華面が氷層と被乾燥物含有水性液凍結層の界面付近に達したところで0℃以下に温度を下げるのが好ましい。例えば、減圧下、凍結乾燥用容器の温度（棚温）を、氷結水分昇華初期に5～40℃、好ましくは5～30℃、さらに好ましくは10～20℃とし、この温度を5～10時間、好ましくは5～8時間、さらに好ましくは6～8時間保持した後、0℃以下に下げ、凍結乾燥容器内の氷結水分の昇華を完了させる。

【0029】本明細書において、凍結乾燥用容器の温度（棚温）とは被凍結乾燥物を保持する容器またはその容器が接触している棚の温度のことを意味する。また、氷結水分とは氷結した自由水のことを意味する。上記の本発明の第1または第2の態様に従って凍結乾燥を行うことにより、①凍結乾燥ケーキの崩れが防止され、②医薬活性成分末やMC末の凍結乾燥容器外への飛散などが防止され、③さらに医薬活性成分末やMC末の高収量が確保され、④一定の品質の医薬活性成分末やMC末が製造できる。

【0030】撥水性基材で被覆された凍結乾燥用容器を使用し、上記と同様にして被乾燥物含有水性液を凍結乾燥する場合、撥水性基材で被覆する部分は凍結乾燥用容器の内面の一部または全部であるが、例えば、容器の内面のうち底面のみ、底面および側面の全部、底面の一部のみ、または底面および側面の一部のみであってもよい。また、容器の外表面も撥水性基材で被覆されていてもよい。凍結乾燥用容器の内面のうち、少なくとも被乾燥物含有水性液が接する部分全てが撥水性基材で被覆されていることが望ましい。

【0031】本発明の製造法は、次のような利点を有している。

(1) 医薬活性成分末やMC末がトレーに付着しないので、回収時にスクレーパーを使用して掻き取る必要がない。

(2) スクレーパーを使用して掻き取りを行う必要がないため、回収時に環境に暴露させる時間が短くなり、微生物などの混入の危険性がない。また、MCは水分コントロールが必要な製剤であるため、環境暴露時間が短いことにより、理化学的な安定性の観点からも危険性が少ない。

(3) スクレーパーを使用した掻き取り操作が不要なため、トレーとスクレーパーの擦れに起因する異物発生・混入の危険性がない。

(4) 医薬活性成分末やMC末とトレーとの付着が少ないため、医薬活性成分末やMC末の回収率が高い。

(5) さらに、上記のより好ましい凍結乾燥方法を適用することにより、より高収量で一定の品質のMC末を回収することができる。

(6) 氷結水分の昇華時に生じる凍乾ケーキの崩れ、飛散が抑制され、給熱速度も高くできるため、昇華に要する時間が短縮できる。

【0032】本発明の製造法を用いて、被乾燥物含有水性液を凍結乾燥した後、必要であれば、例えば、減圧下、徐放性製剤同士が融着しない条件内で加温して徐放性製剤中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。この場合、好ましくは毎分約10～約20℃の昇温速度の条件下で示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には、その中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より20℃高い温度範囲、好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲で加温する。加温時間は徐放性製剤の量などによって異なるものの、一般的には徐放性製剤自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間が好ましく、さらに約48時間～約120時間が好ましい。特に、約48時間～約96時間が好ましい。加温方法は、徐放性製剤の集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。該加温乾燥方法の好ましい具体例として、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽あるいはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

【0033】上記のようにして得られる徐放性製剤の凍結乾燥品は、そのままあるいはこれを原料物質として種々の剤形に製剤化し、経口または非経口で投与することができる。具体的には筋肉内、皮下、臓器などへの注射

剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤〔例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等〕などとして投与することができる。例えば、徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とする。徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1～300μmの範囲が挙げられる。好ましくは、約1～150μmの範囲の平均粒子径である。さらに好ましくは、約2～100μmの範囲の平均粒子径である。徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0034】上記徐放性製剤は、低毒性であるので、ヒトまたは哺乳動物（例、サル、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全に用いることができる。徐放性製剤の活性成分としての投与量は、主薬である生理活性ペプチドの種類と含量、剤形、生理活性ペプチド放出の持続時間、対象疾病、対象動物、投与方法などによって種々異なるが、生理活性ペプチドの有効量であればよい。主薬である生理活性ペプチドの1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1ヶ月製剤である場合、好ましくは、成人1人（体重50Kgとして）当たり約0.001mg～100mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。さらに好ましくは約0.005mg～50mg/kg体重の範囲から、特に好ましくは約0.01mg～10mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。より具体的には、上記の一般式〔1a〕で表わされるLH-RHアンタゴニストまたは一般式〔1b〕で表わされるLH-RHアゴニストを生理活性ペプチドとして用いる場合、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌、膀胱癌、子宮頸部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、胃炎、ホジキン病、悪性黒色腫、移転、多発性骨髄腫、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、消化性潰瘍、全身性真菌感染症、小細胞肺癌、心弁膜症、乳腺症、多嚢胞性卵巣、不妊、慢性無排卵症、婦人における適性排卵誘発、ざそう（アクネ）、無月経（例、続発性無月経）、卵巣および乳房の嚢胞性疾患（多嚢胞性卵巣を含む）、婦人科系の癌、卵巣性高アンドロゲン血症および多毛症、胸腺幼若化を介

したT細胞産生によるAIDS、男性性犯罪者の治療のための男性避妊等のホルモン依存性疾患の治療・予防剤、避妊、月経前症候群(PMS)の症状軽減のための薬剤、体外受精(IVF)用剤などとして、特に、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症などの治療・予防剤や避妊薬として使用することができる。該生理活性ペプチドの投与量は、その剤形、所望の薬物放出持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、薬物の有効量であればよい。薬物の1回当たりの投与量としては、例えば徐放性製剤(固形)が1ヶ月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.001mg~約10mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。さらに好ましくは、約0.005mg~約5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。1回当たりの徐放性製剤の投与量は成人1人当たり好ましくは、約0.005mg~50mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。さらに好ましくは約0.01mg~30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、あるいは数か月に1回等、主薬である生理活性ペプチドの種類と含量、剤形、生理活性ペプチド放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0035】

【実施例】以下に、参考例および実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例1

徐放性MC(1ヶ月製剤)懸濁液の調製

ゼラチン2.3g、酢酸リユープロレリン14.9gを、蒸留水15.0gに加温しながら溶解した。この溶液に、別途調製した乳酸・グリコール酸共重合体(以下、PLGAと略記)〔乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量:10500〕のジクロロメタン溶液319g(内、PLGA119g)を添加し、ミニミキサーで2分間攪拌乳化(回転数:10000rpm)した。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液25Lに加えて再び乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過した。これに18.4gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とした。スケールに応じて、各原料の使用量を増減できる。

【0036】参考例2

徐放性MC(1ヶ月・ゼラチンフリー型製剤)懸濁液の調製

酢酸リユープロレリン14.9gを、蒸留水15.0g

に加温しながら溶解した。この溶液に、別途調製した乳酸・グリコール酸共重合体(以下、PLGAと略記)

〔乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量:10500〕のジクロロメタン溶液322g(内、PLGA122g)を添加し、ミニミキサーで2分間攪拌乳化(回転数:10000rpm)した。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液25Lに加えて再び乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過した。これに18.4gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とした。スケールに応じて、各原料の使用量を増減できる。

【0037】参考例3

徐放性MC(3ヶ月型製剤)懸濁液の調製

酢酸リユープロレリン10.8gを、蒸留水12.5gに加温しながら溶解した。この溶液に、別途調製した乳酸重合体(以下、PLAと略記)〔重量平均分子量:16000〕のジクロロメタン溶液256g(内、PLA96g)を添加し、ミニミキサーで3分間攪拌乳化(回転数:10000rpm)した。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液25Lに加えて再び乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過した。これに14.4gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とした。スケールに応じて、各原料の使用量を増減できる。

【0038】参考例4

MC(プラセボ)懸濁液の調製

乳酸・グリコール酸共重合体〔乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量:10500〕120gを、ジクロロメタン200gに溶解した。この溶液を、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液25Lに加えて乳化した。このO/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過した。これに16gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とした。スケールに応じて、各原料の使用量を増減できる。

【0039】参考例5

徐放性MC(6ヶ月型製剤)懸濁液の調製

10

20

30

40

50

酢酸リュープロレリン24gを、蒸留水23gに加温しながら溶解した。この溶液に、別途調製した乳酸重合体〔重量平均分子量：17000～30000〕、3-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸、エタノールのジクロロメタン溶液268.8g（内、PLA 96.3g、3-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸 3.7g、エタノール 6.8g）を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化（回転数：10000rpm）した。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール（PVA）水溶液25Lに加えて再び乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過した。これに15.8gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とした。スケールに応じて、各原料の使用量を増減できる。

【0040】〔第1の態様〕

実施例1A

凍結乾燥用トレイ（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレイ内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレイ上に、図1に示すごとく、φ15（径15mm）のシリコンゴム栓6個を等間隔に配置し、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記参照例4で得たMC懸濁液200mLを添加した。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、シリコンゴム栓を取り除いて通気口を形成させ（トレイ面積に対する通気口の総面積比2.6%）、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行った。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

一方、これとは別に、通気口を設けなくて、上記の凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行った。凍結乾燥後、通気口を設けたトレイでは、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を約10時間短縮した（従来法24.75時間、本法14.5時間）。これにより、凍結乾燥に要する日数を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。一方、通気口を設けていないトレイでは、凍結乾燥品が崩れ、激しく飛散した。

【0041】実施例2A

凍結乾燥用トレイ（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-4

0℃で形成させた。このときトレイ内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレイ上に、図2に示すごとく、φ15（径15mm）のシリコンゴム栓4個を等間隔に配置し、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記参照例4で得たMC懸濁液200mLを添加した。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、シリコンゴム栓を取り除き、通気口を形成させ（トレイ面積に対する通気口の総面積比1.8%）、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行った。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を約10時間短縮した（従来法24.75時間、本法14.5時間）。これにより、凍結乾燥に要する日数を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。

【0042】実施例3B

凍結乾燥用トレイ（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレイ内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレイ上に、図3に示すごとくφ19（径19mm）のパイプ1本を置き通気口とし（トレイ面積に対する通気口の総面積比0.7%）、そこに予め約3℃に冷却しておいたMC末の懸濁液200mLを添加した。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させ後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行った。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を約10時間短縮した（従来法24.75時間、本法14.5時間）。これにより、凍結乾燥に要する日数を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。

【0043】実施例4A

徐放性MC（1ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレイ（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレイ内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍

10

20

30

40

50

結乾燥用トレー上に、図4に示すごとく、 $\phi 19$ (径19 mm) のパイプ2本を置き、通気口とし (トレー面積に対する通気口の総面積比1.4%)、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記参照例1で得たMC懸濁液200 mLを添加した。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行った。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を約10時間短縮した (従来法24.75時間、本法14.5時間)。これにより、凍結乾燥に要する日数を5日 (4泊5日) から4日 (3泊4日) に短縮できた。

【0044】実施例5A

徐放性MC (3ヶ月型製剤) 懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー (縦270 mm、横170 mm、深さ40 mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付) に、蒸留水を用いて予め約2 mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた (アイスライニング)。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、図4に示すごとく $\phi 19$ のパイプ2本を置き通気口とし (トレー面積に対する通気口の総面積比1.4%)、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記参照例3で得たMC懸濁液200 mLを添加した。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を約10時間短縮した (従来法24.75時間、本法14.5時間)。これにより、凍結乾燥に要する日数を5日 (4泊5日) から4日 (3泊4日) に短縮できた。

【0045】実施例6A

徐放性MC (6ヶ月型製剤) 懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー (縦270 mm、横170 mm、深さ40 mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付) に、蒸留水を用いて予め約2 mm厚の氷層を約-40℃で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる (アイスライニング)。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、図1に示すごとく、 $\phi 15$ のシリコンゴム栓6個を等間隔に配置し、そこに予め約3℃に

冷却しておいた上記参照例5で得たMC懸濁液200 mLを添加する。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、シリコンゴム栓を取り除き、通気口を形成させ

(トレー面積に対する通気口の総面積比2.6%)、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、通気口を設けたトレーでは、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0046】実施例7A

徐放性MC (1ヶ月型製剤) 懸濁液への適用

ゼラチン18.8 g、酢酸リユープロレリン119.1 gを、蒸留水120.0 gに加温しながら溶解する。この溶液に、別途調製した乳酸・グリコール酸共重合体 [乳酸/グリコール酸=75/25 (モル%)、重量平均分子量:10500] のジクロロメタン溶液2556 g (内、PLGA 956 g) を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化 (回転数:5000~6000 rpm) する。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール (PVA) 水溶液200 Lに加えて再び乳化する。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒する。得られたMCを75 μ mの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90 μ mの篩で湿式篩過する。これに174.2 gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とする。凍結乾燥用トレー (縦270 mm、横450 mm、深さ45 mm) に、蒸留水を用いて予め約2 mm厚の氷層を約-40℃で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる (アイスライニング)。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、図4に示すごとく、 $\phi 19$ のパイプ2本を置き通気口とし (トレー面積に対する通気口の総面積比1.4%)、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記で得たMC懸濁液500 mL (トレー1枚当たり) を添加する。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0047】実施例8A

徐放性MC（3ヶ月型製剤）懸濁液への適用
酢酸リュープロレリン86.7gを、蒸留水100gに加温しながら溶解する。この溶液に、別途調製した乳酸重合体〔重量平均分子量：16000〕のジクロロメタン溶液2045g（内、PLA 765g）を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化（回転数：5000～6000rpm）する。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール（PVA）水溶液200Lに加えて再び乳化する。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒する。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過する。これに130gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とする。凍結乾燥用トレー（縦270mm、横450mm、深さ45mm）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、図4に示すごとく、φ19のパイプ2本を置き通気口とし（トレー面積に対する通気口の総面積比1.4%）、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記で得たMC懸濁液500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0048】実施例9A

徐放性MC（6ヶ月型製剤）懸濁液の調製

酢酸リュープロレリン192gを、蒸留水184gに加温しながら溶解する。この溶液に、別で調製した乳酸重合体〔重量平均分子量：17000～30000〕、3

-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸、エタノールのジクロロメタン溶液2150g（内、PLA 770.1g、3-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸 29.9g、エタノール 54g）を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化する。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニールアルコール（PVA）水溶液25Lに加えて再び乳化する。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒する。得られたMCを75μmの篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の蒸留水とともに90μmの篩で湿式篩過する。これに126gのD-マンニトールを加え溶解し、MCの懸濁液とする。凍結乾燥用トレー（縦270mm、横450mm、深さ45mm）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、図4に示すごとく、φ19のパイプ2本を置き通気口とし（トレー面積に対する通気口の総面積比1.4%）、そこに予め約3℃に冷却しておいた上記で得たMC懸濁液500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍結乾燥法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0049】実施例10A

表1に示す凍結乾燥用トレーの大きさと氷層の厚さとを組み合わせても、トレー面積に対する通気口の総面積比が0.1%以上であれば実施例4～6と同様の結果が得られる。

【0050】

【表1】

10

20

30

	ト レ ー			氷 層	
	縦(mm)	横(mm)	深さ(mm)	底面(mm)	側面(mm)
1	8	8	2	0.1	0.03
2	8	8	10	0.4	0.1
3	8	30	2	0.2	0.1
4	8	30	10	0.4	0.1
5	30	8	5	0.4	0.1
6	30	8	20	1	0.2
7	30	30	5	0.4	0.1
8	30	30	20	1	0.2
9	450	30	5	0.4	0.1
10	450	30	20	1	0.2
11	450	30	60	2	0.5
12	450	270	45	2	0.5
13	450	270	20	1	0.2
14	450	270	60	3	1
15	450	2000	20	2	0.5
16	450	2000	45	1	0.2
17	450	2000	60	3	1
18	2000	2000	60	3	1
19	2000	2000	100	10	10
20	2000	7000	60	3	1
21	2000	7000	100	10	10
22	7000	2000	60	3	1
23	7000	2000	100	10	10
24	7000	7000	60	3	1
25	7000	7000	100	30	30

【0051】実施例11A

図5および図6に示す方法で通気口を開けても、実施例4A～6Aと同様の結果が得られる。すなわち、図5の方法は、トレー底面1に、パイプ2を設けたトレーを用いるものである。パイプ2は、径の大きい中空パイプ21内に、径の小さい脚部中空パイプ22が、例えば、フランジ等で一体化した構造を有し、該脚部中空パイプ22は中空パイプ21の下端より下方へ突出し、例えば、溶接留め等でトレー底面1と一体化している。このトレーを用いてアイスライニング法を行うには、まず、表面が中空パイプ21の下端以上のレベルとなるように氷層3を形成し、ついで、表面が中空パイプ21の上端以下のレベルとなるようにMC懸濁液の凍結層4を形成させる。中空パイプ21および脚部中空パイプ22の材質、形状、大きさは所望の氷層の露出が得られるものであれば、特に限定するものではない。また、図6の方法は、トレー底面1に、突起部5を設けたトレーを用い、まず、トレー底面1および突起部5の表面に沿って氷層3

を形成し、ついで、氷層の突出部6が露出するように、MC懸濁液の凍結層を形成させるものである。トレーの突起部5の材質、形状、大きさは所望の氷層の突出が得られるものであれば、特に限定するものではなく、トレーと一体成形してもよい。

【0052】実施例12A

以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンでも、実施例4A～6Aと同様の結果が得られる。

－40℃から50℃まで4.5時間で昇温

50℃で58時間保持

【0053】実施例13A

マンニトール液への適用

マンニトール33gを、蒸留水200mLに加温しながら溶解した。凍結乾燥用トレー（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に乾燥ケーキを滑り落とすため傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約－40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成

してなる凍結乾燥用トレー上にφ19のパイプ1ヶを置き、そこに予め約3℃に冷却しておいたマンニトール水溶液200mLを添加した。約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から51℃まで4時間で昇温

51℃で24時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散はほとんど認められず、かつ従来の凍乾法と比べ、収率、作業性とも向上した。

【0054】実施例14A

マンニトール液への適用

マンニトール8.2.5gを、蒸留水500mLに加温しながら溶解した。凍結乾燥用トレー（縦270mm、横450mm、深さ45mm）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上にφ19のパイプ2ヶを置き、そこに予め約3℃に冷却しておいたマンニトール水溶液500mLを添加した。約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から51℃まで4時間で昇温

51℃で24時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散はほとんど認められず、かつ従来の凍乾法と比べ、収率、作業性とも向上した。

【0055】実施例15A

徐放性MC（1ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦270mm、横450mm、深さ32mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約2mm厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、約φ20のパイプ2ヶを置き（図4参照）、そこに予め約5℃に冷却しておいた上記参考例1で得たMC懸濁液約500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を-50℃~-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターン（生産時の棚温度制御パターン）に従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。パイプを取り除き、トレーを傾けることで、425μm篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんどMC末の残留を認めない。かつ従来のアイス

ライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0056】実施例16A

徐放性MC（3ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦270mm、横450mm、深さ32mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約2mm厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、約φ20のパイプ2ヶを置き（図4参照）、そこに予め約5℃に冷却しておいた上記参考例3で得たMC懸濁液約500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を-50℃~-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターン（生産時の棚温度制御パターン）に従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。パイプを取り除き、トレーを傾けることで、425μm篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんどMC末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0057】実施例17A

徐放性MC（6ヶ月型製剤）懸濁液の調製

凍結乾燥用トレー（底面 縦270mm、横450mm、深さ32mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約2mm厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、約φ20のパイプ2ヶを置き（図4参照）、そこに予め約5℃に冷却しておいた上記参考例5で得たMC懸濁液約500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を-50℃~-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターン（生産時の棚温度制御パターン）に従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。パイプを取り除き、トレーを傾けることで、425μm篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんどMC末の残留を認めない。かつ従来のアイス

ライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0058】実施例18A

徐放性MC（1ヶ月製剤・ゼラチンフリー）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦270mm、横450mm、深さ32mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約2mm厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に、約φ20のパイプ2ヶを置き（図4参照）、そこに予め約5℃に冷却しておいた上記参考例2で得たMC懸濁液約500mL（トレー1枚当たり）を添加する。MC懸濁液を-50℃~-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターン（生産時の棚温度制御パターン）に従って凍結乾燥を行う。

-40℃から40℃まで4時間で昇温

40℃で10時間保持

40℃から51℃まで0.5時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。パイプを取り除き、トレーを傾けることで、425μm篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんどMC末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0059】〔第2の態様〕

実施例1B

徐放性MC（1ヶ月製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。予め約3℃に冷却しておいた上記参照例1で得たMC懸濁液200mLを、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から15℃まで1時間で昇温

15℃で7時間保持

15℃から-2℃まで0.5時間で降温

-2℃で10時間保持

-2℃から51℃まで1時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を約5時間短縮した（従来法24.75時間、本法19.5時間）。これにより、凍結乾燥に要する日数

を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。

【0060】実施例2B

徐放性MC（1ヶ月・ゼラチンフリー型製剤）懸濁液への適用
凍結乾燥用トレー（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。予め約3℃に冷却しておいた上記参照例2で得たMC懸濁液200mLを、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から15℃まで1時間で昇温

15℃で7時間保持

15℃から-2℃まで0.5時間で降温

-2℃で10時間保持

-2℃から51℃まで1時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を約5時間短縮した（従来法24.75時間、本法19.5時間）。これにより、凍乾に要する日数を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。

【0061】実施例3B

徐放性MC（3ヶ月製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させた。このときトレー内側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。予め約3℃に冷却しておいた上記参照例3で得たMC懸濁液200mLを、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から15℃まで1時間で昇温

15℃で7時間保持

15℃から-2℃まで0.5時間で降温

-2℃で10時間保持

-2℃から51℃まで1時間で昇温

51℃で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を約5時間短縮した（従来法24.75時間、本法19.5時間）。これにより、凍乾に要する日数を5日（4泊5日）から4日（3泊4日）に短縮できた。

【0062】実施例4B

徐放性MC（6ヶ月製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（縦270mm、横170mm、深さ40mm、1側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜

付)に、蒸留水を用いて予め約2mm厚の氷層を約-40℃で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる(アイスライニング)。予め約3℃に冷却しておいた上記参照例5で得たMC懸濁液200mLを、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃から15℃まで1時間で昇温

15℃で7時間保持

15℃から-2℃まで0.5時間で降温

-2℃で10時間保持

-2℃から51℃まで1時間で昇温

51℃で48時間保持

*

*凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0063】実施例5B

凍結乾燥機棚温度制御パターンは、氷結水分昇華初期温度5℃以上40℃以下で、保持時間が5時間以上10時間以下でも実施例1B～4Bと同様の結果が得られる。

【0064】実施例6B

表2に示す凍結乾燥用トレーの大きさと氷層の厚さとを組み合わせても、実施例1～4と同様の結果が得られる。

【0065】

【表2】

	ト レ ー			氷 層	
	縦(mm)	横(mm)	深さ(mm)	底面(mm)	側面(mm)
1	8	8	2	0.1	0.03
2	8	8	10	0.4	0.1
3	8	30	2	0.2	0.1
4	8	30	10	0.4	0.1
5	30	8	5	0.4	0.1
6	30	8	20	1	0.2
7	30	30	5	0.4	0.1
8	30	30	20	1	0.2
9	450	30	5	0.4	0.1
10	450	30	20	1	0.2
11	450	30	60	2	0.5
12	450	270	45	2	0.5
13	450	270	20	1	0.2
14	450	270	60	3	1
15	450	2000	20	2	0.5
16	450	2000	45	1	0.2
17	450	2000	60	3	1
18	2000	2000	60	3	1
19	2000	2000	100	10	10
20	2000	7000	60	3	1
21	2000	7000	100	10	10
22	7000	2000	60	3	1
23	7000	2000	100	10	10
24	7000	7000	60	3	1
25	7000	7000	100	30	30

【0066】実施例7B

徐放性MC(1ヶ月製剤)懸濁液への適用

ゼラチン18.8g、酢酸リユープロレリン119.1gを、蒸留水120.0gに加温しながら溶解する。この溶液に、別途調製した乳酸・グリコール酸共重合体

【乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量:10500】のジクロロメタン溶液2556g(内、PLGA 956g)を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化(回転数:5000~6000rpm)する。これを、予め溶解しておいた0.1%ポリビニール

アルコール（PVA）水溶液 200 L に加えて再び乳化する。この W/O/W エマルジョンを軽く攪拌しながら約 3 時間ほど脱溶媒する。得られた MC を 75 μ m の篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVA を除去した後、少量の蒸留水とともに 90 μ m の篩で湿式篩過する。これに 174.2 g の D-マンニトールを加え溶解し、MC の懸濁液とする。凍結乾燥用トレー（縦 270 mm、横 450 mm、深さ 45 mm）に、蒸留水を用いて予め約 2 mm 厚の氷層を約 -40℃ で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 3℃ に冷却しておいた上記の MC 懸濁液約 500 mL（トレー 1 枚当たり）を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約 -40℃ で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃ から 15℃ まで 1 時間で昇温

15℃ で 7 時間保持

15℃ から -2℃ まで 0.5 時間で降温

-2℃ で 10 時間保持

-2℃ から 51℃ まで 1 時間で昇温

51℃ で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0067】実施例 8 B

徐放性 MC（3ヶ月型製剤）懸濁液への適用

酢酸リユープロレリン 86.7 g を、蒸留水 100 g に加温しながら溶解する。この溶液に、別途調製した乳酸重合体〔重量平均分子量：16000〕のジクロロメタン溶液 2045 g（内、PLA 765 g）を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化（回転数：5000～6000 rpm）する。これを、予め溶解しておいた 0.1% ポリビニールアルコール（PVA）水溶液 200 L に加えて再び乳化する。この W/O/W エマルジョンを軽く攪拌しながら約 3 時間ほど脱溶媒する。得られた MC を 75 μ m の篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVA を除去した後、少量の蒸留水とともに 90 μ m の篩で湿式篩過する。これに 130 g の D-マンニトールを加え溶解し、MC の懸濁液とする。凍結乾燥用トレー（縦 270 mm、横 450 mm、深さ 45 mm）に、蒸留水を用いて予め約 2 mm 厚の氷層を約 -40℃ で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 3℃ に冷却しておいた上記で得た MC 懸濁液約 500 mL を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約 -40℃ で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃ から 15℃ まで 1 時間で昇温

15℃ で 7 時間保持

15℃ から -2℃ まで 0.5 時間で降温

-2℃ で 10 時間保持

-2℃ から 51℃ まで 1 時間で昇温

51℃ で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間短縮できる。

【0068】実施例 9 B

10 徐放性 MC（6ヶ月型製剤）懸濁液の調製

酢酸リユープロレリン 192 g を、蒸留水 184 g に加温しながら溶解する。この溶液に、別途調製した乳酸重合体〔重量平均分子量：17000～30000〕、3-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸、エタノールのジクロロメタン溶液 2150 g（内、PLA 770.1 g、3-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸 29.9 g、エタノール 54 g）を添加し、ミニミキサーで攪拌乳化する。これを、予め溶解しておいた 0.1% ポリビニールアルコール（PVA）水溶液 25 L に加えて再び乳化する。

20 この W/O/W エマルジョンを軽く攪拌しながら約 3 時間ほど脱溶媒する。得られた MC を 75 μ m の篩を通して粗い粒子を除去した後、遠心分離によって分離する。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVA を除去した後、少量の蒸留水とともに 90 μ m の篩で湿式篩過する。これに 126 g の D-マンニトールを加え溶解し、MC の懸濁液とする。凍結乾燥用トレー（縦 270 mm、横 450 mm、深さ 45 mm）に、蒸留水を用いて予め約 2 mm 厚の氷層を約 -40℃ で形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 3℃ に冷却しておいた上記参照例 5 で得た MC 懸濁液 200 mL を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約 -40℃ で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃ から 15℃ まで 1 時間で昇温

15℃ で 7 時間保持

15℃ から -2℃ まで 0.5 時間で降温

-2℃ で 10 時間保持

-2℃ から 51℃ まで 1 時間で昇温

51℃ で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められず、かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0069】実施例 10 B

マンニトール液への適用

マンニトール 33 g を、蒸留水 200 mL に加温しながら溶解した。凍結乾燥用トレー（縦 270 mm、横 170 mm、深さ 40 mm、1 側面に凍結乾燥ケーキを滑り落とすための傾斜付）に、蒸留水を用いて予め約 2 mm 厚の氷層を約 -40℃ で形成させた。このときトレー内

側壁にも氷層を形成させた（アイスライニング）。予め約 3℃に冷却しておいたマンニトール水溶液 200 mL を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、約 -40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍結乾燥機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行った。

-40℃から 15℃まで 1 時間で昇温

15℃で 10 時間保持

-2℃で 5 時間保持

-2℃から 51℃まで 1 時間で昇温

51℃で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散はほとんど認められず、かつ従来の凍乾法と比べて収率、作業性とも向上した。

【0070】実施例 11B

徐放性 MC（1ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦 270 mm、横 450 mm、深さ 32 mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機乾燥に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約 2 mm 厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 5℃に冷却しておいた上記参考例 1 で得た MC 懸濁液約 500 mL（トレー 1 枚当たり）を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、-50℃〜-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃から 15℃まで 1 時間で昇温

15℃で 7 時間保持

15℃から -2℃まで 0.5 時間で降温

-2℃で 10 時間保持

-2℃から 51℃まで 1 時間で昇温

51℃で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。トレーを傾けることで、425 μm 篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんど MC 末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0071】実施例 12B

徐放性 MC（3ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦 270 mm、横 450 mm、深さ 32 mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機乾燥に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約 2 mm 厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 5℃に冷却しておいた上記参考例 3 で得た MC 懸濁液約 500 mL（トレー 1 枚当たり）を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、-50℃〜-40℃で十分凍結させた後、以下に示

す凍乾機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃から 15℃まで 1 時間で昇温

15℃で 7 時間保持

15℃から -2℃まで 0.5 時間で降温

-2℃で 10 時間保持

-2℃から 51℃まで 1 時間で昇温

51℃で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。

10 トレーを傾けることで、425 μm 篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんど MC 末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0072】実施例 13B

徐放性 MC（6ヶ月型製剤）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦 270 mm、横 450 mm、深さ 32 mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機乾燥に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約 2 mm 厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 5℃に冷却しておいた上記参考例 5 で得た MC 懸濁液約 500 mL（トレー 1 枚当たり）を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加し、-50℃〜-40℃で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

-40℃から 15℃まで 1 時間で昇温

15℃で 7 時間保持

30 15℃から -2℃まで 0.5 時間で降温

-2℃で 10 時間保持

-2℃から 51℃まで 1 時間で昇温

51℃で 48 時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。トレーを傾けることで、425 μm 篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんど MC 末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0073】実施例 14B

40 徐放性 MC（1ヶ月型製剤・ゼラチンフリー）懸濁液への適用

凍結乾燥用トレー（底面 縦 270 mm、横 450 mm、深さ 32 mm、側面に凍乾ケーキを滑り落とすための傾斜付）を凍結乾燥機乾燥に仕込み、十分冷却する。トレー上に蒸留水を均一に噴霧する（アイスライニング装置使用）ことにより、約 2 mm 厚の氷層を形成させる。このときトレー内側壁にも氷層を形成させる（アイスライニング）。予め約 5℃に冷却しておいた上記参考例 2 で得た MC 懸濁液約 500 mL（トレー 1 枚当たり）を、氷層を形成してなる凍結乾燥用トレー上に添加

41

し、 -50°C ～ -40°C で十分凍結させた後、以下に示す凍乾機棚温度制御パターンに従って、凍結乾燥を行う。

－ 40°C から 15°C まで1時間で昇温

15°C で7時間保持

15°C から -2°C まで0.5時間で降温

－ 2°C で10時間保持

－ 2°C から 51°C まで1時間で昇温

51°C で48時間保持

凍結乾燥後、凍結乾燥品の崩れ、飛散は認められない。

トレーを傾けることで、 $425\mu\text{m}$ 篩過装置に凍乾ケーキを挿入する。この際、トレー上にはほとんどMC末の残留を認めない。かつ従来のアイスライニング凍乾法と比べ、氷結水分の昇華時間を短縮できる。

【0074】

【発明の効果】以上記載したごとく、本発明によれば、アイスライニング法によりトレー凍結乾燥を実施する時、凍結乾燥ケーキの崩れ、飛散が抑制され、かつ給熱速度も高くできるため、氷結水分の昇華に要する時間を短縮することができる。

【図面の簡単な説明】

10

20

*

*【図1】 第1の態様における通気口の配置の具体例を示すトレーの模式的平面図である。

【図2】 第1の態様における通気口の配置の他の具体例を示すトレーの模式的平面図である。

【図3】 第1の態様における通気口の配置の他の具体例を示すトレーの模式的平面図である。

【図4】 第1の態様における通気口の配置の他の具体例を示すトレーの模式的平面図である。

【図5】 第1の態様における氷層を露出させるための他の態様を示すトレー断面の概略図である。

【図6】 第1の態様における氷層を露出させるためのもう1つ別の態様を示すトレー断面の概略図である。

【符号の説明】

1：トレー底面

2：パイプ

21：中空パイプ

22：脚部中空パイプ

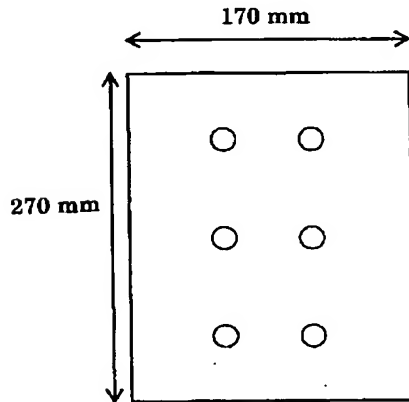
3：氷層

4：MC懸濁液凍結層

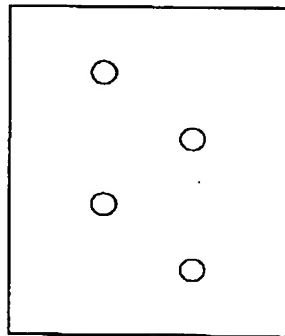
5：突起部

6：氷層の突出部

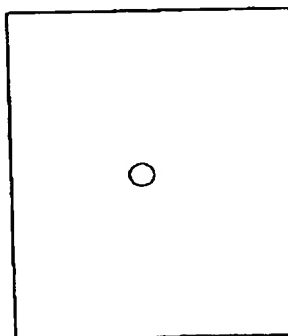
【図1】



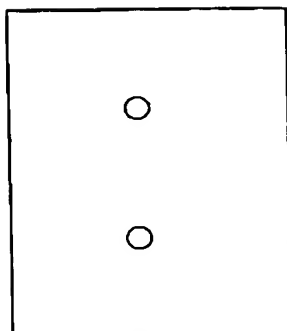
【図2】



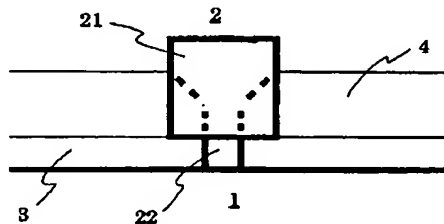
【図3】



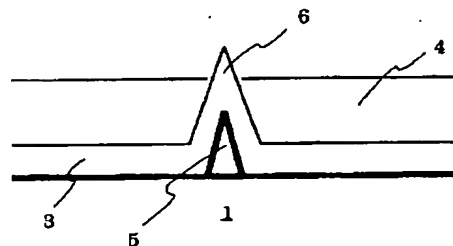
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 K 47/34

識別記号

F I
A 6 1 K 37/02

ターマコード (参考)